

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



O PAPEL DO ÁCIDO HIALURÓNICO EM PERIODONTOLOGIA

Ana Catarina Martins Gonçalves

MESTRADO INTEGRADO

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



O PAPEL DO ÁCIDO HIALURÓNICO EM PERIODONTOLOGIA

Ana Catarina Martins Gonçalves

Dissertação orientada pela Doutora Susana Noronha

MESTRADO INTEGRADO

2011

Agradecimentos

À Doutora Susana Noronha, pelo apoio, disponibilidade, atenção, saber e profissionalismo demonstrados durante a elaboração da presente monografia.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional demonstrados ao longo de toda a minha vida.

Aos meus irmãos, pelo seu apoio e amizade.

A todos os meus amigos e, em especial à Rita Ponceano, Fernanda Ramos, Julia Sousa e Vânia Pomares, pela sua amizade, apoio e por todos os bons momentos que passámos.

Ao meu namorado, André Borralho, pelo seu amor, apoio e paciência nestes últimos meses.

RESUMO

O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano de alto peso molecular e um componente fundamental das matrizes extracelulares contribuindo significativamente para a hidrodinâmica dos tecidos, migração e proliferação celular. O uso do ácido hialurónico no tratamento de processos inflamatórios está estabelecido em várias áreas da medicina.

No campo da Medicina Dentária, o ácido hialurónico mostrou propriedades anti-inflamatórias, anti-edematogénicas e anti-bacterianas para o tratamento de Gengivite e Periodontite. A sua administração em bolsas periodontais pode alcançar efeitos benéficos na regeneração de tecidos e tratamento da doença periodontal.

Esta monografia constitui uma revisão bibliográfica sobre o uso do ácido hialurónico em Periodontologia na qual se pretende descrever as suas propriedades e funções e definir não só, as suas várias aplicações clínicas nesta área como também, a segurança, efeitos adversos bem como os principais produtos que existem disponíveis no mercado.

Palavras chave:

Ácido Hialurónico

Gengivite

Periodontite

Aumento gengival

Regeneração periodontal

Elevação do seio maxilar

Peri-implantite

ABSTRACT

Hyaluronic acid is a high molecular weight glycosaminoglycan that forms a critical component of the extracellular matrix and contributes significantly to tissue hydrodynamics, cell migration and proliferation. The use of hyaluronic acid in the treatment of inflammatory process is established in many medical areas.

In the field of dentistry, hyaluronate has shown anti-inflammatory, antiedematous and anti-bacterial effects for the treatment of gingivitis and periodontitis. Its administration to periodontal wound sites could achieve comparable beneficial effects in periodontal tissue regeneration and periodontal disease treatment.

This paper provides a literature review on the use of hyaluronic acid in Periodontology in which to describe its properties and functions and define not only its various clinical applications in this area as well, safety, adverse effects and the main products available.

Key-words:

Hyaluronic acid

Gingivitis

Periodontitis

Gingival augmentation

Periodontal regeneration

Sinus lift

Peri-implantitis

ÍNDICE

Introdução.....	1
O Ácido Hialurónico	
1. História.....	2
2. Estrutura.....	3
3. Propriedades.....	4
3.1. Natureza higroscópica.....	5
3.2. Propriedades viscoelásticas.....	5
4. Funções.....	5
4.1. Modulação da inflamação.....	6
4.2. Estimulação da proliferação, migração e diferenciação celular.....	6
4.3. Efeito na angiogénese.....	7
4.4. Potencial osteocondutor.....	8
4.5. Função transportadora.....	8
4.6. Efeito bacteriostático.....	9
5. Aplicações clínicas em Periodontologia.....	9
5.1. Gengivite.....	10
5.2. Periodontite.....	14
5.3. Aumento gengival.....	17
5.4. Regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais.....	18
5.5. Elevação do seio maxilar.....	21
5.6. Tratamento não cirúrgico de Peri-implantite.....	22
5.7. Manutenção peri-implantar de implantes de carga imediata.....	23
6. Segurança.....	23
7. Efeitos adversos.....	23
8. Disponibilidade de produtos.....	24
Conclusão.....	25
Referências bibliográficas.....	27
Anexos.....	33

INTRODUÇÃO

O ácido hialurónico, também conhecido como hialurano ou hialuronato de sódio (Mendes *et al.*, 2008), é um polissacarídeo de alto peso molecular (glicosaminoglicanos) e desempenha um papel fundamental no funcionamento das matrizes extracelulares, incluindo as dos tecidos periodontais mineralizados e as dos não mineralizados. É um componente fundamental da matriz extracelular, importante na morfogénese, e contribui significativamente para a hidrodinâmica dos tecidos, migração e proliferação celular. O ácido hialurónico também é produzido por fibroblastos, na presença de endotoxina, desempenhando um importante papel anti-inflamatório pela inibição da destruição do tecido e facilitando a cicatrização (Bansal *et al.*, 2010).

A utilização de hialurano no tratamento de processos inflamatórios é estabelecida em áreas da medicina tais como ortopedia, dermatologia e oftalmologia. O ácido hialurónico tem sido usado no tratamento da destruição do epitélio causada por radiações ionizantes, osteoartrite do joelho, artrite reumatóide e cirurgia de cataratas (Jentsch *et al.*, 2003). Rabasseda *et al.* (2003) estudaram a sua ampla utilização no tratamento de condições inflamatórias do joelho e da articulação temporomandibular, o que levou ao estudo da sua aplicação tópica no tratamento de doenças periodontais.

No campo da Medicina Dentária, o hialuronato de sódio mostrou propriedades anti-inflamatórias, anti-edematosas e anti-bacterianas para o tratamento de Gengivite e Periodontite. É também conhecido por ser usado com sucesso no tratamento de úlceras orais recorrentes (Nolan *et al.*, 2006). O efeito anti-inflamatório pode ser devido à acção do ácido hialurónico exógeno que tem uma acção de limpeza sobre as prostaglandinas de drenagem, metaloproteinases e outras moléculas bio-activas. O efeito anti-edematoso pode estar relacionado com a actividade osmótica. Devido à sua acção na aceleração da cicatrização dos tecidos, pode ser usado como adjuvante à terapia mecânica (Jentsch *et al.*, 2003). Por outro lado, a administração de ácido hialurónico nas bolsas periodontais pode alcançar efeitos benéficos na regeneração de tecidos e tratamento da doença periodontal (Bansal *et al.*, 2010). O ácido hialurónico também tem sido estudado como

um metabólito ou marcador no diagnóstico de inflamação no fluido gengival (Embery et al 1982), bem como um factor significativo no desenvolvimento, crescimento e reparação dos tecidos (Progel *et al.*, 1996).

O objectivo desta monografia é apresentar uma revisão bibliográfica sobre o uso do ácido hialurónico em Periodontologia na qual se pretende averiguar as suas propriedades e funções, as suas várias aplicações clínicas nesta área, segurança, efeitos adversos bem como os principais produtos que existem disponíveis no mercado.

A pesquisa bibliográfica para esta monografia foi realizada através da introdução das seguintes palavras-chave: “ácido hialurónico”, “gengivite”, “periodontite”, “regeneração periodontal”, “peri-implantite”, “aumento gengival”, “elevação do seio maxilar” em bases electrónicas de referência (PubMed, Medline e B-on). Foram ainda consultadas revistas impressas, em suporte de papel, disponíveis na biblioteca da FMDUL, bem como diversos tratados de referência.

O ÁCIDO HIALURÓNICO

1. História

O ácido hialurónico foi descoberto em 1934 por Karl Meyer e pelo seu colega John Palmer, cientistas da Universidade de Columbia, Nova York, que isolaram uma substância química da gelatina vítrea de olhos de vaca. Foi proposto o nome de ácido hialurónico, uma vez que foi derivado de palavra grega Hyalos (vidro) e continha duas moléculas de açúcar em que uma era um ácido urónico. Quando descoberta, esta substância, única em animais superiores, era muito higroscópica mas não facilmente solúvel em água, formando soluções altamente viscosas. Os autores especularam acerca

da aplicação do ácido hialurónico no alívio dos sintomas de glaucoma (Meyer & Palmer, 1934).

2. Estrutura

O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano com 200-10000 dissacarídeos e com alto peso molecular ultrapassando os 10^6 daltons (Jentsch *et al.*, 2003). É um polímero linear, com a estrutura (1- β -4)D-ácido glucurónico (1- β -3) N-acetil-D-glicosamina (1- β -4) (Pogrel *et al.*, 1996). É um polissacarídeo da matriz extracelular do tecido conjuntivo, líquido sinovial, mesênquima embrionário, humor vítreo, pele e muitos outros órgãos e tecidos do corpo. A maioria das células do corpo são capazes de sintetizar ácido hialurónico e a síntese ocorre na membrana celular. O hialurano liga-se a muitas outras moléculas da matriz extracelular, ligando-se especificamente aos órgãos de células através de receptores da superfície celular, e tem um modo único de síntese em que a molécula é expulsa de imediato para o espaço extracelular, após a sua formação (Bansal *et al.*, 2010).

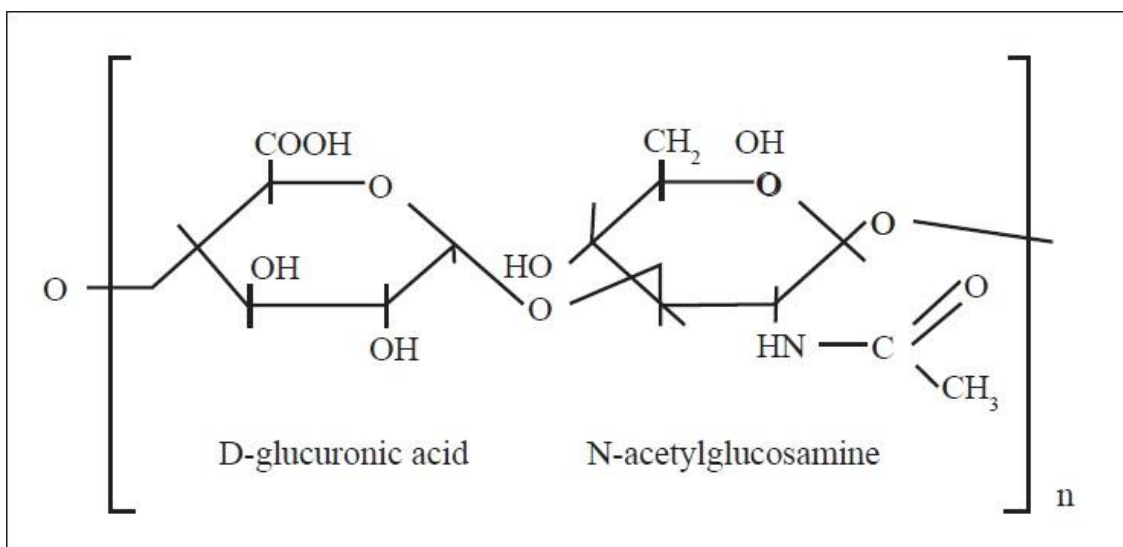


Fig. 1 – Estrutura do ácido hialurónico (Bansal *et al.*, 2010)

3. Propriedades

Através das suas interações complexas com componentes da matriz e células, o ácido hialurónico tem papéis multifacetados na biologia utilizando tanto as suas propriedades físico-químicas como biológicas (Bansal *et al.*, 2010).

Em condições fisiológicas, o ácido hialurónico apresenta-se carregado negativamente. Soluções de ácido hialurónico apresentam propriedades viscoelásticas, e a base fisiológica do seu comportamento não-ideal tem sido fonte de muito estudo. Em soluções concentradas, os segmentos rígidos e enrolados mostram-se interligados e formam soluções viscoelásticas. A presença de segmentos ligados pode levar à formação de géis. Dessa forma, as interações entre as moléculas de água e os grupos carboxil e N-acetil conferem ao polímero a capacidade de retenção de água e certa rigidez conformacional, limitando a sua flexibilidade. O ácido hialurónico exerce funções biológicas ligadas às suas propriedades viscoelásticas (Figueirêdo *et al.*, 2010).

As suas funções biológicas vão desde uma função puramente estrutural da matriz extracelular na regulação do desenvolvimento através dos efeitos do comportamento celular no controlo tecidual de macro e microambientes, bem como através dos efeitos directos do receptor mediado pela expressão genética. Entre as moléculas que fazem parte da matriz extracelular, o hialurano tem propriedades higroscópicas e viscoelásticas únicas (Bansal *et al.*, 2010).

Isto significa que os compartimentos que contêm fluidos ricos em ácido hialurónico podem absorver energia envolvida em impactos mecânicos pela elasticidade ou dissipá-la pelo fluxo viscoso. Essa característica de comportamento misto entre um corpo elástico ou um fluido viscoso é que torna o hialurano um polímero do tipo líquido super-elástico e o torna interessante para utilização médica (Figueirêdo *et al.*, 2010).

3.1. Natureza higroscópica

O ácido hialurónico é uma das moléculas mais higroscópicas conhecidas na natureza. Quando é incorporado em solução aquosa, pontes de hidrogênio ocorrem entre os grupos carboxil e N-acetil adjacentes, esse recurso permite que o ácido hialurónico mantenha a rigidez conformacional e a retenção de água. Uma grama de ácido hialurónico pode se ligar até 6 litros de água. Como material de apoio físico, ele tem funções de preenchimento de espaços, lubrificação, absorção de choque e exclusão de proteínas (Sutherland 1998).

3.2. Propriedades viscoelásticas

As propriedades viscoelásticas do material podem atrasar a penetração de vírus e bactérias, uma característica de interesse particular no tratamento das doenças periodontais. O hialuronato de sódio como substância viscoelástica auxilia em procedimentos periodontais regenerativos pela manutenção dos espaços e protecção das superfícies. Através do reconhecimento da sua natureza higroscópica e viscoelástica, o ácido hialurónico pode influenciar a função das células que modificam o ambiente extracelular (Sutherland 1998).

4. Funções

O ácido hialurónico tem muitas funções estruturais e fisiológicas nos tecidos, incluindo as interações celulares e extracelulares, a interação do factor de crescimento, a regulação da pressão osmótica e a lubrificação dos tecidos que ajudam a manter a integridade estrutural e homeostática dos tecidos (Bansal *et al.*, 2010).

4.1. Modulação da inflamação

O ácido hialurónico é conhecido por ser uma molécula estrutural e reguladora que influencia a migração celular, a fagocitose e a angiogénese. Também actua como um antioxidante e na limpeza de radicais livres, que são moléculas altamente instáveis e podem ser destrutivas para as moléculas vizinhas.

O ácido hialurónico de alto peso molecular tem como papel a moderação da resposta inflamatória, nas fases iniciais da cicatrização. Tem um papel fundamental em vários processos como a mediação entre a migração e a proliferação celular, através da infiltração de células inflamatórias e de células da matriz extracelular no local da ferida, a elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias, a organização e estabilização de tecido de granulação da matriz. Faz a clearance de espécies reactivas de oxigénio, como o radical superóxido e radicais hidroxil e a inibição da inflamação derivada de serinoproteinases impede assim a destruição periodontal (Weigel *et al.*, 1988).

4.2. Estimulação da proliferação, migração e diferenciação celular

A quantidade de hialurano no organismo é variável e aumenta em resposta do início da cicatrização da ferida inicial. Aumenta a migração das células, como linfócitos, células inflamatórias, células do tecido conjuntivo por ligação aos receptores que estão sobre estas células, tais como o receptor CD44 e o receptor de mobilidade mediada por ácido hialurónico (RHAMM). O ácido hialurónico e os receptores ligam-se e depois separam-se, permitindo que as células se movam em "forma de onda". O sulfato de heparina e a fibronectina interagem com o hialurano para ajudar a enfraquecer os anexos a este processo. A viscosidade do ácido hialurónico regula, fisicamente esta migração, em resposta às exigências da ferida (Anderson 2001).

A acção do ácido hialurónico é fazer com que o coágulo aumente de volume e se torne mais poroso, facilitando a migração de células na matriz, para fornecer suporte

físico. As células da periferia da ferida migram para dentro. Desta forma, os monócitos, macrófagos e neutrófilos são atraídos e são capazes de proliferar na área e iniciar o seu processo de fagocitose (Anderson 2001).

O ácido hialurónico de alto peso molecular é capaz de inibir a actividade fagocitária, enquanto o ácido hialurónico de baixo peso molecular é conhecido por estimular esta actividade (Pistorius *et al.*, 2005).

A hidrofiliabilidade notável do ácido hialurónico faz com que o coágulo esteja mais receptivo e, portanto, mais propenso a sofrer a colonização pelas células responsáveis pela reconstrução do tecido danificado por migração, proliferação e diferenciação dos queratinócitos basais e mesenquimais (Toole 2001).

4.3. Efeito na angiogénese

Algumas células secretam hialuronidase para degradar o ácido hialurónico. Como esta degradação acontece, os fragmentos resultantes agem sobre as células endoteliais para estimular a angiogénese. Esta pode ser uma acção directa, uma vez que existem receptores de ácido hialurónico nas células endoteliais, ou pode ser indirecta, via factor de crescimento angiogénico. O efeito angiogénico do ácido hialurónico só ocorre em células específicas e depende da cadeia deste, se tem determinado comprimento ou peso molecular. A hialuronidase reduz a viscosidade do ácido hialurónico e permite a expansão de novos vasos sanguíneos. Como o ácido hialurónico se torna menos viscoso, facilita a migração e proliferação de macrófagos e fibroblastos e por sua vez a deposição de colágeno. O aumento de volume do tecido resultante permite mais espaço para a actividade das células (Anderson 2001).

O ácido hialurónico de baixo peso molecular tem um efeito angiogénico marcante, por outro lado, surpreendentemente, o de alto peso molecular tem o efeito oposto (Bansal *et al.*, 2010).

4.4. Potencial osteocondutor

Foi relatado recentemente que o ácido hialurónico aumenta a formação osteoblástica *in vitro* através do aumento da diferenciação e migração das células mesenquimais. O ácido hialurónico de alto peso molecular aplicado localmente também se tem mostrado como estimulador da migração e diferenciação de células mesenquimais e musculares *in vivo* (Aslan *et al.*, 2006).

Dados recentes indicam um papel de certos glicosaminoglicanos, tais como o ácido hialurónico, na formação de cristais de hidroxiapatite (Ballini *et al.*, 2008).

O ácido hialurónico estimula a migração, adesão, proliferação e diferenciação celular, conduzindo à formação óssea. Géis e matrizes com base em hialurano têm sido usados em defeitos ósseos, isolados ou associados a proteína morfogenética óssea 2 (BMP-2), matriz óssea desmineralizada, hidroxiapatite ou enxertos ósseos (Mendes *et al.*, 2008).

4.5. Função transportadora

O ácido hialurónico pode actuar como suporte de biomateriais para outras moléculas, tais como BMP-2 e PDGF-BB (subunidade B do factor de crescimento derivado das plaquetas), utilizadas nas técnicas de regeneração óssea guiada e investigação em engenharia de tecidos (Hunt *et al.*, 2001).

O hialurano tem mostrado um potencial considerável na engenharia de tecidos devido ao seu papel importante na organogénese, migração celular e desenvolvimento em geral. Este biopolímero é completamente biodegradável e apoia o crescimento de fibroblastos, condrócitos e células estaminais (Sukumar & Drízhai, 2007).

4.6. Efeito bacteriostático

Estudos recentes sobre os procedimentos cirúrgicos regenerativos indicam que a redução da carga bacteriana no local da ferida pode melhorar o resultado clínico da terapia regenerativa. A alta concentração de ácido hialurónico de médio peso molecular têm o maior efeito bacteriostático, principalmente sobre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* sp, *Staphylococcus aureus*, comumente encontrados em lesões gengivais e periodontais. A aplicação clínica de gel, membranas e esponjas de ácido hialurónico durante o tratamento cirúrgico pode reduzir a contaminação bacteriana da ferida cirúrgica, diminuindo assim o risco de infecção pós-operatória e promovendo uma regeneração mais previsível (Pirnazar *et al.*, 1999).

O mecanismo de acção de como o ácido hialurónico inactiva bactérias ainda é incerto. O hialurano provavelmente inactiva a enzima hialuronidase, produzida pelas bactérias da placa bacteriana, auxiliando assim na prevenção do aumento destas bactérias e de uma maior destruição dos tecidos periodontais (AL-Bayat *et al.*, 2011).

5. Aplicações clínicas em Periodontologia

O hialurano foi identificado em todos os tecidos periodontais em quantidades variáveis, sendo mais proeminente nos tecidos não mineralizados, como gengiva e ligamento periodontal, em comparação com tecidos mineralizados, tais como cimento e osso alveolar. Além disso, devido aos altos níveis de ácido hialurónico no soro sanguíneo circulante, é constantemente presente no fluído crevicular gengival (Embery *et al.*, 2000).

O ácido hialurónico é um polímero de natureza extremamente hidrofílica, que existe como um gel viscoso e não tem por si só as características estruturais necessárias para uso como um produto cirúrgico. O éster de ácido hialurónico sintetizado pela

esterificação de um grupo carboxil com álcool benzílico é menos solúvel em água e, portanto, mais estável. Devido à sua estrutura molecular, o ácido hialurónico pode ser montado em vários pesos moleculares e liofilizado ou esterificado numa variedade de diferentes configurações estruturais, como esponjas e membranas. A taxa de biodegradação destes materiais podem ser manipuladas, alterando o seu grau de liofilização ou esterificação (Vanden Bogaerde 2009).

5.1. Gengivite

As Doenças Gengivais são uma família diversa de entidades patológicas complexas e distintas encontradas na gengiva. A gengivite induzida por placa é uma inflamação da gengiva resultante de bactérias localizadas na margem gengival. Os dados epidemiológicos têm mostrado que a gengivite induzida por placa é predominante em todas as idades das populações dentadas e esta doença tem sido considerada a forma mais comum de doença periodontal (Sapna 2005).

A gengiva clinicamente saudável é caracterizada por um equilíbrio dinâmico entre a flora bacteriana e os mecanismos de defesa do hospedeiro. As alterações iniciais de uma situação de transição de saúde para uma gengivite induzida por placa podem não ser detectáveis clinicamente, mas com o evoluir da doença, os sinais clínicos e sintomas tornam-se evidentes. A intensidade dos sinais clínicos e dos sintomas variam entre indivíduos, bem como entre os locais dentro de uma dentição (Sapna 2005). Existem alterações de cor, tamanho, forma e consistência e tendência para hemorragia do sulco gengival. O paciente pode queixar-se de hemorragia durante a escovagem e halitose. A dor geralmente não é uma característica da gengivite induzida por placa, embora uma escovagem suave possa ser indicada. A temperatura sulcular elevada tem sido uma característica da inflamação induzida por placa. O factor etiológico primário, a placa dentária, pode ser facilmente acumulada pela presença de factores locais que facilitam a sua retenção nas áreas marginal e papilar. O Cálculo, as restaurações com margens verticais e horizontais deficientes e a aspereza na superfície do dente ou restauração são exemplos de tais factores (Lindhe *et al.*, 2005).

De um modo geral, a exposição do organismo à placa dentária promove alterações no complexo vascular gengival, no conteúdo celular do tecido conjuntivo e no epitélio juncional. As alterações vasculares incluem um aumento substancial do número de vasos patentes. A dilatação destes vasos também é uma característica. As alterações na permeabilidade das paredes dos vasos e na pressão hidrostática dentro destes dá origem à troca de fluido e de células entre o sangue e o tecido conjuntivo. Edema e alterações na coloração para um vermelho mais escuro ou vermelho-azulado são consequências dessas alterações. O epitélio juncional apresenta um infiltrado com migração de leucócitos e mais de 70% do volume da região afectada do epitélio juncional pode ser afectado pelas bactérias e seus produtos, assim como por células, fluido e produtos moleculares da lesão inflamatória do tecido conjuntivo subjacente. Esta destruição do epitélio juncional, em conjunto com o aumento do número de vasos sanguíneos do plexo vascular adjacente ao epitélio juncional, é responsável pela tendência da gengiva inflamada a sangrar após um leve toque. Há um aumento no fluxo do fluido gengival e um concomitante aumento do número de leucócitos encontrados no fluido gengival (Lindhe *et al.*, 2005).

A gengivite é uma doença reversível. O tratamento da gengivite induzida por placa é inicialmente o autocontrolo da placa pelo paciente. Embora o controlo mecânico da placa seja essencial, o controle químico da placa é uma opção efectiva para os pacientes que por causa de dificuldades físicas ou mentais não conseguem um controlo mecânico apropriado da placa. Uma sequela importante da gengivite é a progressão do processo inflamatório, que passa a envolver a inserção do tecido conjuntivo adjacente e o ligamento periodontal, o que, numa proporção de indivíduos susceptíveis (normalmente é cerca de 10%), leva a destruição da maior parte das estruturas de suporte dos dentes (Lindhe *et al.*, 2005). Portanto, embora a gengivite nem sempre leve a uma periodontite, é bem conhecido que uma periodontite é sempre precedida por uma gengivite. Nesse sentido, atenção máxima tem sido dada ao tratamento da gengivite como uma estratégia para prevenir a periodontite (Pistorius *et al.*, 2005).

Estágios iniciais de gengivite podem regredir com uma higiene oral correcta, enquanto que formas mais avançadas de inflamação gengival podem não regredir sem tratamento dentário específico. Como parte do tratamento não cirúrgico, o tratamento local é um modo comum de terapia no tratamento de doenças periodontais. O desenvolvimento de resistências bem como interacções medicamentosas são razões importantes para limitar o uso de antibióticos sistémicos (Sapna 2005).

A aplicação tópica tem a vantagem de trazer uma alta concentração do fármaco onde necessário, sem expôr o corpo inteiro. Os efeitos colaterais do tratamento com antibióticos sistémicos e a possível falha de cumprimento por parte do paciente podem ser minimizados usando antibióticos aplicados localmente. Portanto uma influência positiva sobre o biofilme subgengival pode ser conseguida através de altas concentrações de antibiótico com aplicação local do fármaco antimicrobiano.

Vários antibióticos como a minociclina, tetraciclina, metronidazol e anti-inflamatórios como flurbiprofeno e triclosan foram relatados na literatura como preparações de aplicação tópica. Muitas vezes estas preparações são limitadas a bochechos que não garantem um contacto longo entre o componente activo e o local da inflamação. Se a preparação for viscosa (géis, pastas, etc), adere à gengiva e portanto garante que o componente activo irá realizar o seu efeito in situ por um longo período de tempo. Para cumprir estes critérios, existe um novo gel disponível, Gengigel® (0,2% de ácido hialurónico), que tem um efeito anti-inflamatório e anti-edematoso usado para aplicação tópica no tratamento periodontal (Sapna 2005).

A aplicação tópica de um gel com base em ácido hialurónico de alto peso molecular tem sido proposta por ter algum potencial em induzir a cura periodontal em pacientes com gengivite, em vários estudos clínicos randomizados e controlados.

Vangelisti *et al.* (1997) realizaram um estudo clínico preliminar em dez pacientes para avaliar o efeito anti-inflamatório do Gengigel® e os resultados mostraram uma resposta rápida, um efeito anti-inflamatório evidente em 10 dias.

Pagnacco *et al.* (1997) realizaram um ensaio clínico duplo-cego para comparar o Gengigel® a um gel placebo em pacientes com gengivite marginal como um complemento à higiene oral diária por 4 semanas e concluiu que o produto é eficaz na promoção da remissão mais rápida e completa dos sintomas.

Rabasseda (1998) relatou um efeito rápido e benéfico de uma preparação em gel com ácido hialurónico em Gengivite: em 9 de 10 pacientes, os sinais clínicos de Gengivite diminuíram entre 2 a 10 dias.

Jentsch *et al.* (2003) relataram que o Gengigel® em comparação com placebo, produziu mudanças significativas nos parâmetros clínicos API (approximal-plaque-index), TUR (Turesky plaque index) e PBI (papilla-bleeding-index). Observaram também a redução de marcadores clínicos como a lisozima e a peroxidase, mostrando que o Gengigel reduz a inflamação rapidamente. Os autores concluíram que o gel de ácido de hialurónico tem um efeito benéfico, anti-edematoso e anti-inflamatório, no tratamento da gengivite induzida por placa.

Segundo um estudo de Pistorius *et al.* (2005), os resultados demonstraram que o potencial anti-inflamatório e reparativo do ácido hialurónico aplicado topicamente leva a uma melhoria significativa dos parâmetros clínicos de inflamação da gengivite, SBI (sulcus bleeding index), PBI e o fluxo de fluído gengival crevicular. O spray de ácido hialurónico usado neste estudo provou ser um potencial adjuvante útil para o tratamento da Gengivite. No entanto, o uso do hialurano não diminui a necessidade da eliminação de placa bacteriana como medida terapêutica primária e são necessárias mais investigações clínicas para determinar o sucesso a longo prazo deste método.

Sapna (2005), demonstrou que a administração tópica de Gengigel em combinação com destartarização é mais efectiva no tratamento da gengivite induzida por placa que apenas a aplicação do Gengigel® isolada ou a destartarização isolada. Segundo este autor a aplicação intrasulcular de Gengigel® pode ser recomendada para obter efeitos adicionais do ácido hialurónico (ver Fig.4.a), 4.b) e 4.c) dos Anexos).

5.2. Periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória do periodonto, que provoca uma resposta imune resultando na perda de estruturas de suporte dos dentes. Está presente em todas as faixas etárias da população, de crianças aos idosos (Sukumar & Drízhai, 2007).

A periodontite crónica, segundo estudos de prevalência, é o tipo de periodontite que ocorre com maior frequência. As características clínicas da periodontite crónica são inflamação gengival (alterações de cor e textura), hemorragia à sondagem na área da bolsa gengival, diminuição da resistência dos tecidos periodontais à sondagem (bolsa periodontal), perda da inserção gengival e do osso alveolar. Características variáveis incluem hiperplasia ou ressecção gengival, exposição da furca, mobilidade e inclinação dentária aumentada e, eventualmente, a exfoliação dos dentes (Lindhe *et al.*, 2005).

Embora a periodontite crónica tenha início e continuidade através da placa bacteriana, mecanismos de defesa do hospedeiro, inerentes ao paciente, exercem um papel decisivo na patogenia e a susceptibilidade da doença. Factores de risco sistémicos como o tabaco e a diabetes não controlada, e factores etiológicos secundários como por exemplo ganchos de próteses parciais e oclusões traumáticas, podem influenciar na velocidade de progressão das lesões e determinar se um indivíduo realmente manifestará a doença avançada.

A nível histopatológico, a periodontite crónica é conhecida como lesão avançada. Esta caracteriza-se por um aprofundamento da bolsa, provavelmente devido à expansão do epitélio em direcção apical como resposta à irritação provocada pela placa e por episódios de destruição microscópica de curta duração. A placa prossegue o seu crescimento no sentido apical, desenvolvendo-se nesse nicho ecológico anaeróbio. O infiltrado inflamatório propaga-se lateralmente e, mais tarde, em sentido apical no tecido conjuntivo. Existe perda do osso alveolar, dano extenso das fibras, migração apical do epitélio juncional a partir da junção amelo-cementária e manifestações

disseminadas de danos inflamatórios e imunopatológicos aos tecidos. A lesão não é apenas confinada à gengiva e o infiltrado de células inflamatórias estende-se lateral e apicalmente para o tecido conjuntivo. Nesta fase, existe um predomínio dos plasmócitos (Lindhe *et al.*, 2005).

As formas habituais de tratamento para a periodontite incluem informar o paciente acerca da doença, instruções de higiene oral, destarização e alisamento radicular, cirurgia periodontal, e se indicado, em alguns casos, a administração sistémica e local de agentes quimioterápicos. Muitas vezes uma combinação de tratamento mecânico e químico apresenta bons resultados. No entanto, a taxa final de sucesso do tratamento depende do estado e da manutenção de higiene oral (Sukumar & Drízhai, 2007).

É bem conhecido que a terapia mecânica por si só fornece uma excelente resposta clínica na maioria dos pacientes com Periodontite Crónica. Mas em determinadas populações de pacientes, uma estratégia de tratamento periodontal completa deve ter como objectivo não só a redução da carga bacteriana pela terapia mecânica, mas também deve considerar a terapia antimicrobiana adjuvante como parte da estratégia anti-infecciosa. Agentes antimicrobianos tópicos ao penetrarem no ambiente subgengival oferecem uma opção de tratamento adjuvante para as doenças periodontais. Comparando com fármacos sistémicos, os efeitos colaterais e interações medicamentosas destes são praticamente inexistentes. Eles não são destinados para substituir a terapia mecânica, ou como terapia de formas mais agressivas de periodontite, que nesse caso exigem antibióticos sistémicos para erradicar a doença.

O tecido conjuntivo periodontal contém fibras como o colagénio, fibras elásticas e fibras reticulares numa matriz amorfa de glicosaminoglicanos. O hialurano é o glicosaminoglicano mais abundante de alto peso molecular na matriz extracelular de tecidos moles. Este cumpre uma variedade de funções que são vitais para a manutenção do ligamento periodontal saudável. O ácido hialurónico, é uma recente adição aos

agentes quimioterápicos locais e tem mostrado uma série de propriedades terapêuticas clínicas (Sukumar & Drízhai, 2007).

Actualmente, há uma pesquisa em andamento para estabelecer os benefícios potenciais da aplicação tópica subgingival de ácido hialurónico coadjuvante à destartarização e alisamento radicular para o tratamento da periodontite, devido à sua capacidade de cicatrização dos tecidos e propriedades regenerativas.

Num estudo de Mesa *et al.* (2002), concluiu-se que o gel de ácido hialurónico de alto peso molecular reduz a proliferação celular tanto em células epiteliais como em fibroblastos e linfócitos, diminuindo assim o processo inflamatório, e melhorando a lesão periodontal em pacientes com Periodontite Crónica.

Num estudo de Xu *et al.* (2004), não se verificaram melhorias clínicas nem microbiológicas usando-se o gel de ácido hialurónico a 0,2% como complemento da destartarização e alisamento radicular em comparação com a destartarização e alisamento radicular isolados. No entanto, neste estudo o gel de ácido hialurónico a 0,2% foi aplicado apenas uma vez por semana durante seis semanas, um total de seis aplicações, em comparação com o nível de aplicação recomendada de três vezes ao dia durante pelo menos 4-8 semanas. A ausência de melhora clínica observada, ao contrário do que outros estudos publicados indicam, pode indicar que os níveis de ácido hialurónico utilizados neste estudo foram bem abaixo dos níveis ideais necessários para conseguir uma melhoria clínica significativa.

Num estudo de Koshal *et al.* (2007), os resultados demonstraram que após destartarização mecânica, a aplicação profissional de Gengigel® produz uma redução significativa da profundidade da bolsa.

Johannsen *et al.* (2009), observaram que aplicação local do gel de hialurano em combinação com destartarização e alisamento radicular teve efeitos benéficos na saúde periodontal. Segundo os autores são necessários mais estudos para investigar o efeito a

longo prazo deste tratamento combinado e para investigar variações de protocolos de administração para otimizar os resultados.

Por outro lado, o ácido hialurónico também pode ser usado durante ou após a cirurgia periodontal. A formação de cicatriz em feridas cirúrgicas pode ser prevenida através da administração de ácido hialurónico durante a cirurgia (Sukumar & Drízhál, 2007).

A administração de ácido hialurónico tem um efeito benéfico na cicatrização e regeneração do periodonto no período pós-cirúrgico depois de uma cirurgia periodontal, auxiliando assim o tratamento da doença periodontal (Moseley *et al.*, 2002).

5.3. Aumento gengival

A tecnologia de engenharia de tecidos representa um dos maiores avanços na medicina regenerativa e tem sido desenvolvida e aplicada em diferentes áreas da medicina para substituir cartilagem, osso, componentes cardiovasculares, o pâncreas e a pele.

Num estudo de Prato *et al.* (2003), recorrendo à tecnologia de engenharia de tecidos utilizou-se um enxerto autólogo de células com ácido hialurónico em procedimentos de aumento gengival.

Um dos transportadores biológicos de suporte mais usados é o ácido hialurónico. Está envolvido em muitos processos biológicos como a hidratação tecidual, organização de proteoglicanos na matriz extracelular, diferenciação celular, comportamento celular e reparação de tecidos. Recentemente, o ácido hialurónico tem sido usado para suportar o crescimento de queratinócitos e fibroblastos. A membrana de ácido hialurónico fica completamente reabsorvida na área da ferida após 4 semanas. A

neovascularização e reinervação no enxerto de cultura de queratinócitos ficam quase completas após 6 semanas.

Neste estudo, o local receptor exposto, que é uma fonte de suprimento sanguíneo ideal, pode ser coberta por células queratinocíticas cultivadas, em vez do tradicional enxerto de tecido epitelial-conjuntivo. O procedimento consiste em 4 fases distintas: 1-biósia gengival; 2-cultivo de células em laboratório; 3-procedimento cirúrgico para a aplicação das células cultivadas; 4-fase pós-cirúrgica e follow-up. Esta técnica oferece várias vantagens: local doador muito pequeno, quantidade de tecido queratinizado obtida adequada, bons resultados estéticos e mínimo desconforto para o paciente. A única desvantagem desta técnica é no tratamento de grandes recessões gengivais em que as superfícies radiculares avasculares expostas não permitem que as células cultivadas sobrevivam.

Concluiu-se neste estudo que utilizando-se um enxerto autólogo de células com ácido hialurónico em procedimentos de aumento gengival, leva a um aumento de gengiva em muito pouco tempo, sem qualquer desconforto para o paciente. Mais estudos clínicos controlados são necessários (Prato *et al.*, 2003).

5.4. Regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais

A terapia periodontal regenerativa tem como objectivo a restauração do suporte periodontal perdido, e assim, compreende procedimentos especialmente planeados para restaurar partes dos tecidos de sustentação do dente que tenham sido perdidas devido à periodontite. O termo regeneração é definido como uma reprodução ou reconstituição de uma parte perdida ou lesada, de tal forma que a arquitectura e a função dos tecidos dessas áreas sejam completamente recuperadas. Isso significa que a regeneração da inserção dentária ocorre quando um novo cemento com fibras colagêneas inseridas se forma na superfície radicular desprovida de sua inserção, enquanto que a regeneração do aparelho de suporte periodontal (periodonto) também incluiu a formação de novo osso alveolar (Lindhe *et al.*, 2005).

A regeneração periodontal tem sido relatada após uma variedade de abordagens terapêuticas envolvendo a biomodificação da superfície radicular, geralmente associada a procedimentos de reposicionamento coronário do retalho, à colocação de enxertos ou implantes ósseos ou ao uso de membranas orgânicas ou sintéticas (regeneração tecidual guiada). A regeneração considerada de sucesso pode ser avaliada por meio de sondagem periodontal, análise radiográfica, medições directas do osso recém formado e análise histológica.

Existem relatos de casos demonstrando que dentes com defeitos infra-ósseos, mobilidade dentária acentuada ou com comprometimento de furca podem ser tratados com sucesso com terapias periodontais regenerativas (Lindhe *et al.*, 2005).

Devido ao seu potencial osteoindutor e às suas propriedades regenerativas, o ácido hialurónico tem vindo a ser usado em procedimentos de regeneração óssea em defeitos infra-ósseos, principalmente associado a enxerto de osso autólogo (ver Fig. 5, 6, 7, 8, 9 e 10 dos Anexos).

Os resultados clínicos de um estudo de Ballini *et al.* (2009), sugerem que o ácido hialurónico esterificado (a matriz de Hyaloss®) combinado com enxerto de osso autólogo parece ter boas capacidades para acelerar a formação de novo osso nos defeitos infra-ósseos. Em contacto com o sangue ou solução salina do paciente, a matriz de Hyaloss® forma um gel quase instantaneamente, facilitando a aplicação dos fragmentos ósseos. A matriz de Hyaloss® é altamente polivalente, devido à temperatura ambiente, pode formar um gel biodegradável e biocompatível que pode ser adaptado pelo operador regulando a consistência desejada, o volume de sangue e soro fisiológico. De facto, a matriz de Hyaloss® tem uma dupla função: por um lado, as suas propriedades físico-químicas facilitam a aplicação de enxerto ósseo no local da lesão; por outro lado, cria um ambiente rico em ácido hialurónico, com todas as vantagens decorrentes deste. Os autores concluíram que o enxerto de osso autólogo em combinação com ácido hialurónico parece ter boas capacidades na aceleração da formação de novo osso em defeitos infra-ósseos (Ballini *et al.*, 2009).

Num estudo de Baldini *et al.* (2004), o objectivo foi avaliar a capacidade de um biopolímero com base em ácido hialurónico, a matriz de Hyaloss®, em melhorar a regeneração óssea, utilizado como suporte orgânico no reparo de defeitos ósseos. As avaliações clínicas e histológicas foram realizadas três meses após o enxerto na maxila e na mandíbula. Os resultados mostram uma aceleração tanto das actividades de deposição óssea e remodelação óssea devido à presença da matriz de Hyaloss®, que pode reduzir o tempo necessário para a regeneração óssea, quando associada com o osso autógeno cortical.

Num estudo de Vanden Bogaerde (2005), o objectivo foi documentar a técnica cirúrgica, resultados clínicos e histológicos, de um caso de aumento de rebordo vertical obtido com uma membrana reabsorvível PGA-TMC (ácido glicólico-carbonato de trimetileno) em combinação com uma mistura de sangue e osso autólogos, o osso bovino desproteínizado, e ácido hialurónico esterificado. O autor não conseguiu estabelecer qual a contribuição do ácido hialurónico esterificado quando adicionado ao material de enxerto no processo de regeneração, mas quando o ácido hialurónico foi misturado com osso autógeno e de bovino, aumentou significativamente o volume do enxerto.

O mesmo autor, Vanden Bogaerde, em 2009, num relatório clínico avaliou a eficácia clínica do ácido hialurónico esterificado no tratamento de defeitos periodontais infraósseos. O autor concluiu que a aplicação do ácido hialurónico parece ser um método promissor para o tratamento de defeitos infraósseos induzindo uma redução significativa na profundidade de sondagem e promovendo ganho de inserção clínica.

A regeneração óssea guiada assenta no princípio da preservação de um espaço isolado através de uma membrana que protege os defeitos da invasão de células dos tecidos moles, que possuem velocidade de migração superior às células osteogénicas, possibilitando o desenvolvimento de células osteoprogenitoras e a neoformação óssea (Serra e Silva *et al.*, 2005).

Ultimamente, o ácido hialurónico também tem sido usado na regeneração óssea guiada como constituinte das membranas usadas para barreira periodontal.

Num estudo de Park *et al.* (2009), um novo protocolo foi desenvolvido para a síntese de biocompatibilidade e degradação controlada de ácido hialurónico enxertado com poli ácido láctico-co-glicólico (AH-PLGA) com sucesso para aplicações de barreira periodontal. O ácido hialurónico foi modificado quimicamente com dihidrazida ácido adípico (ADH). A estabilidade do HA-ADH à degradação enzimática pela hialuronidase aumentou. O resultado HA-PLGA foi utilizado para a preparação de membranas bifásicas para barreira periodontal em clorofórmio. As análises histológicas e histomorfométricas revelaram que o filme HA-PLGA/PLGA resultou em regeneração óssea mais eficiente em comparação com outras amostras, com uma área de osso regenerado de 63,1% sobre a área de defeito ósseo.

5.5. Elevação do seio maxilar

A elevação do seio maxilar é um procedimento comum no aumento do volume ósseo de modo a permitir a colocação adequada de implantes na maxila atrofada posterior (Browaeys *et al.*, 2007). É uma técnica que se baseia na elevação da membrana sinusal do pavimento do seio maxilar e preenchimento do espaço recém formado com um material de enxerto (Graziani *et al.*, 2004). Os resultados deste procedimento podem ser afectados pela técnica cirúrgica, pela colocação imediata ou tardia dos implantes, pelo uso de membranas, pelo tipo de material de enxerto e até pelas características do implante tais como tamanho, diâmetro e superfície (Wallace & Froum, 2003).

Diversas técnicas cirúrgicas têm surgido para aceder ao seio maxilar, elevar a membrana sinusal e proceder à colocação do enxerto. Hoje em dia, duas técnicas principais de elevação do seio maxilar para a colocação de implantes são utilizadas: um procedimento de dois passos com uma abordagem pela técnica da janela lateral, seguida pela colocação de implantes após um período de cicatrização, e um procedimento de um

único passo quer pela abordagem lateral ou transalveolar (osteótomos). A decisão de se recorrer ao procedimento de um ou de dois passos é baseada na quantidade de osso residual disponível e na possibilidade de obtenção de estabilidade primária aquando da inserção dos implantes (Pjetursson *et al.*, 2008).

Os objectivos da elevação do seio maxilar são três: a formação de osso vital no seio pneumatizado, a integração dos implantes dentários nesse osso, e a sobrevivência a longo-prazo destes implantes quando sujeitos a carga funcional (Wallace & Froum, 2003).

Diversos materiais têm sido usados tais como o osso autógeno, aloenxertos, xenoenxertos, materiais aloplásticos, e combinações destes (Nkenke & Stelzle, 2009; Fugazzotto, 2003).

Num estudo de Schwartz e cols (2006), fez-se uma avaliação clínica de enxertos de osso desmineralizado com o ácido hialurónico (DBX®) como transportador para elevação do seio maxilar em seres humanos, através de tomografia computadorizada e estudo histomorfométrico. A dimensão acrescentada numa consistência de massa para fácil manuseio destina-o como bem-vindo na cirurgia dento-facial e ortopédica. Além disso, porque pode ser usado sem se misturar com outro material substituto do enxerto ósseo, o tempo do procedimento pode ser reduzido.

5.6. Tratamento não cirúrgico de Peri-implantite

No tratamento não cirúrgico de bolsas peri-implantares, o ácido hialurónico e a clorexidina aparecem como substâncias que podem candidatar-se em protocolos não cirúrgicos, devido às suas características antimicrobianas. Um estudo de Araújo *et al.* (2009) teve como objectivo comparar a eficácia de um protocolo para irrigar bolsas peri-implantares, utilizando uma agulha de plástico com 0,8% de ácido hialurónico ou 0,2% de clorhexidina, através da avaliação de parâmetros clínicos incluídos nos critérios de sucesso do implante. Os resultados obtidos neste estudo favorecem a

adopção de protocolos não cirúrgicos. O facto de não haver diferenças significativas entre os dois grupos de pesquisa sustenta a hipótese do uso de ácido hialurónico no tratamento de bolsas de até 5 mm e clorexidina para o tratamento de bolsas de até 6 mm. Foi possível concluir, dentro das limitações deste estudo, que o uso da terapia não cirúrgica é eficaz, tanto no tratamento de peri-implantites com um protocolo simples, como para preparar o local para tratamento cirúrgico em caso de um tratamento malsucedido (ver Fig.11 dos Anexos).

5.7. Manutenção peri-implantar de implantes de carga imediata

Nos implantes, a manutenção assume um papel importante. Num estudo de Araújo *et al.* (2007), o objectivo foi comparar o estado de saúde do complexo peri-implantar (tecidos duros e moles em torno do implante) durante o período de cicatrização de implantes de função imediata, com géis de ácido hialurónico ou de clorohexidina no protocolo de manutenção do paciente. Os resultados ressaltaram a importância de um protocolo de manutenção em implantes de função imediata. Ambos produtos químicos são instrumentos válidos para a manutenção do implante. Os autores sugeriram que pode ser vantajoso administrar ácido hialurónico nos primeiros dois meses e clorohexidina entre 2 e 6 meses.

6. Segurança

O hialurano é biocompatível, intrinsecamente seguro e sem evidência de citotoxicidade encontrada. O ácido hialurónico em gel, injeções ou por via oral, não deve ser usado em pacientes com alergias (Bansal *et al.*, 2010).

7. Efeitos adversos

Embora os efeitos colaterais do ácido hialurônico não sejam graves, incluem hematomas, inchaço, vermelhidão, comichão, dor e sensibilidade no local da injeção (Bansal *et al.*, 2010).

8. Disponibilidade de produtos

Existem vários produtos disponíveis, no entanto, os mais utilizados na área da Periodontologia são o Gengigel® e o Hyaloss®.

Gengigel®, ácido hialurônico com alto peso molecular em forma de gel com concentração de 0,2% para o efeito no tratamento da gengivite induzida por placa bacteriana como adjunto à destartarização e alisamento radicular (Jentsch *et al.*, 2003). O seu uso a 0,8%, após destartarização mecânica completa tem potencialmente grandes benefícios clínicos em termos de melhoria da cicatrização após terapia não-cirúrgica (Koshal *et al.*, 2007). Gengigel ® está disponível em diferentes apresentações para ajudar a eficácia do tratamento e adesão do paciente a longo prazo. Está disponível em tubos e aplicadores para a utilização em cirurgia, sprays e bochechos orais para pacientes de continuar o tratamento em casa. Gengigel como um produto para uso oral foi avaliado pelo teste de irritação da pele, potencial sensibilização e teste de absorção percutânea e tem provado ser um produto seguro, não irritante (ver Fig.2 dos Anexos).

A matriz de Hyaloss®, nome comercial de um produto composto inteiramente de um éster do ácido hialurônico com álcool benzílico (HYAFFTM), tem uma concentração variando de 20 a 60 mg/ml. A matriz de Hyaloss é um produto fabricado como um sólido em forma de fibras que forma um gel quando hidratada, libertando o ácido hialurônico puro por cerca de 10 dias (ver Fig.3 dos Anexos). É muito polivalente, pois à temperatura ambiente, pode formar um gel biodegradável, biocompatível que pode ser adaptado pelo operador para a consistência desejada, regulando o volume de sangue e soro fisiológico (Benedetti *et al.*, 2003).

CONCLUSÃO

O ácido hialurónico tem inúmeras funções fisiológicas e biológicas importantes e desempenha um papel vital no funcionamento das matrizes extracelulares, incluindo as do periodonto. Tem mostrado propriedades anti-inflamatórias, bacteriostáticas e regenerativas.

A aplicação de ácido hialurónico tópico ou biomateriais baseados em ácido hialurónico tem sido bem sucedida em manipular e acelerar o processo de cicatrização em várias disciplinas médicas.

Em Periodontologia, o hialurano apresenta um papel multifuncional demonstrando ser benéfico no tratamento da gengivite e da periodontite e eficaz em vários outros procedimentos.

No tratamento da gengivite induzida por placa, o gel de ácido hialurónico demonstrou propriedades anti-inflamatórias e anti-edematosas, sendo eficaz na promoção da remissão mais rápida dos sintomas. O ácido hialurónico demonstrou ser mais eficaz quando combinado com terapia mecânica, pois a sua utilização não diminui a necessidade da eliminação de placa bacteriana como medida terapêutica primária.

No tratamento da periodontite, o gel de ácido hialurónico provou ser benéfico como coadjuvante da destartarização e alisamento radicular e na cicatrização e reparação dos tecidos após cirurgia periodontal, auxiliando assim no tratamento da doença.

Em procedimentos de aumento gengival, recorrendo-se à tecnologia de engenharia de tecidos, enxertos de células autólogas com ácido hialurónico podem ser utilizados. Esta técnica leva a um aumento de gengiva em muito pouco tempo, sem qualquer desconforto para o paciente.

Em procedimentos regenerativos, devido ao seu efeito osteoindutor, o ácido hialurónico mostrou boas capacidades em acelerar a formação de novo osso em defeitos infra-ósseos quando associado a enxertos de osso autólogo ou quando utilizado na preparação de membranas bifásicas para barreira periodontal na regeneração óssea guiada.

Na elevação do seio maxilar, um biomaterial constituído por enxerto ósseo desmineralizado e ácido hialurónico, demonstrou ser um material de fácil manuseio devido à sua consistência de massa e porque pode ser usado sem se misturar com outro material substituto de enxerto ósseo, o tempo do procedimento pode ser reduzido.

O ácido hialurónico também pode ser benéfico no tratamento não cirúrgico de peri-implantites e vantajoso na manutenção peri-implantar de implantes de carga imediata.

Embora o uso do ácido hialurónico nesta área ainda seja relativamente recente, as suas inúmeras propriedades e funções revelam ser um biomaterial muito promissor.

Todas as aplicações clínicas descritas neste trabalho, necessitam de mais investigações clínicas para determinar o sucesso a longo prazo destes métodos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- AL-Bayaty F, Taiyeb-Ali T, Abdulla A, Mahmud Z. Antibacterial effects of Oradex, Gengigel and Salviathymol-n mouthwash on dental biofilm bacteria. African Journal of Microbiology Research 2011; 5:636-642.
- 2- Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. Nursing Times.net. 2001.
- 3- Araújo Nobre M, Carvalho R, Maló P. Non surgical treatment of peri-implant pockets: an exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid. Can J Dent Hygiene 2009;43:25-30.
- 4- Araújo Nobre M, Cintra N, Maló P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. Int J Dent Hyg 2007;5:87-94.
- 5- Aslan M, Şimşek G, Dayi E. The Effect of Hyaluronic Acid-supplemented Bone Graft in Bone Healing: Experimental Study in Rabbits. J Biomater Appl 2006;20:209.
- 6- Baldini A, Zaffe D, Caccianiga G L, Tredici G. Bone-defects healing by high-molecular hyaluronic acid: preliminary results. 4 th World Congress of Osseointegration. 2004.
- 7- Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. Int J Med Sci 2009;6:65-7.
- 8- Bansal J, Kedige S, Anand S. Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. Indian J Dent Res 2010;21:575-578.

- 9- Benedetti L, Cortivo R, Berti T, Berti A, Pea F, Mazzo M. et al. Biocompatibility and biodegradation of different hyaluronan derivatives (HYAFF) implanted in rats. *Biomaterials* 1993;14:1154-60.
- 10- Browaeys H, Bouvry P, De Bruyn H. A Literature Review on Biomaterials in Sinus Augmentation Procedures. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 2007, 9: 166–177.
- 11- Embery G, Oliver W, Stanbury J, Purvis J. The electrophoretic detection of acidic glycosaminoglycans in human gingival sulcus fluid. *Arch Oral Biol* 1982;27:177-9.
- 12- Embery G, Waddington R, Hall R, Last K. Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol* 2000. 2000;24:193-214.
- 13- Figueirêdo E, Macedo A, Figueirêdo P, Figueirêdo R. Aplicações oftalmológicas do ácido hialurónico. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(1):92-5.
- 14- Fugazzotto PA. Augmentation of the posterior maxilla: a proposed hierarchy of treatment selection. *J Periodontol* 2003 Nov;74(11):1682-91.
- 15- Graziani F, Donos N, Needleman I, Gabriele M, Tonetti, M. Comparison of implant survival following sinus floor augmentation procedures with implants placed in pristine posterior maxillary bone: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 2004, 15: 677–682
- 16- Hunt D, Jovanovic S, Wikesjö U, Wozney J, Bernard G. Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs. A pilot study. *J Periodontol* 2001;72:651-8.
- 17- Jentsh H, Pomowski R. *et al.* Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30:159-164.

- 18- Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80:1493-7.
- 19- Koshal A, Patel P, Robert B, Galgut Peter N. A comparison in postoperative healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single application of hyaluronan 0.8% gel. *Prev Dent.* 2007;2:34-8.
- 20- Lindhe J, Karring T, Lang N. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral.* 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 2005.
- 21- Mendes R, Silva G, Lima M, Calliari M, Almeida A, Alves J. *et al.* Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol* 2008;53:1155-62.
- 22- Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, del Moral RG, O'Valle F. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol.* 2002;17(3):747-53.
- 23- Meyer K, Palmer J. The Polysaccharide of the Vitreous Humor. *J Biol Chem.* 1934;107: 629–634.
- 24- Moseley R, Waddington J, Embery G. Hyaluran and its potencial role in periodontal healing. *Dental Update* 2002; 29:144-168.
- 25- Nkenke E, Stelze F. Clinical outcomes of sinus floor augmentation for implant placement using autogenous bone or bone substitutes: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009 Sep;20 Suppl 4: 124-33.

- 26-Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 461–5.
- 27-Pagnacco A, Vangelisti R, Erra C, Poma A. Double-blind clinical trial Vs. placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel. *Attualita Terapeutica Internazionale* 1997; No. 4 – XV year-May.
- 28-Park JK, Yeom J, Oh EJ, Reddy M, Kim JY, Cho DW. *et al.* Guided bone regeneration by poly (lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications. *Acta Biomater* 2009;5:3394-403.
- 29-Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard G. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* 1999;70:370-4.
- 30-Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005 Jul-Aug;36(7-8):531-8.
- 31-Pjetursson BE, Tan WC, Zwahlen M, Lang NP. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation, part I: Lateral approach. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl 8):216-240.
- 32-Pogrel M, Lowe M, Stern R. Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva. *Archives of Oral Biology* July 1996;41;7:667-671.
- 33-Prato G, Rotundo R, Magnani C, Soranzo C, Muzzi L, Cairo F. An autologous cell hyaluronic acid graft technique for gingival augmentation: A case series. *J Periodontol* 2003;74:262-7
- 34-Rabasseda X. The role of hyaluronic acid in the management of periodontal disease. *Drugs Today* 2000;36:1-20.

- 35-Rabasseda X. The therapeutic role of hyaluronic acid. *Drugs Today* 1998;Suppl.III/D:1-21.
- 36-Sapna N. Clinical Evaluation of Hyaluronan Gel v RSP in the treatment of Gingivitis. Doctoral Thesis. Bangalore: Gandhi university of Health sciences; 2005.
- 37-Serra e Silva FM, Germano AR, Moreira RWF, Morais M. Membranas absorvíveis x não absorvíveis na implantodontia: revisão da literatura. *Revista de cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial* 2005; 5(2):19-24.
- 38-Sukumar S, Drízhall I. Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2007;50(4):225-8.
- 39-Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol* 1998;16:41-6.
- 40-Toole B. Hyaluronan in morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2001;12:79-87.
- 41-Wallace SS, Froum SJ. Effect of maxillary sinus augmentation on the survival of endosseous dental implants, a systematic review. *Annals of Periodontology* Dezembro 2003;8(1):328-343.
- 42-Weigel P, Frost S, McGary C, LeBoeuf R. The role of hyaluronic acid in inflammation and wound healing. *Int J Tissue React* 1988;10:355-65.
- 43-Vanden Bogaerde L. Rigenerazione ossea verticale con membrane riassorbibile in PGA-TMC associate a miscela di osso autologo, osso bovino deproteinizzato e acido ialuronico. [Vertical bone regeneration with PGA-TMC resorbable membrane combined with a mixture of autologous bone, deproteinized bovine bone, and hyaluronic acid] *Il Dentista Moderno* 2005;109-116.

- 44- Vanden Bogaerde L. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2009;29:315-23.
- 45- Vangelisti R, Pagnacco O, Erra C. Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations : Preliminary clinical trial. *Attualita terapeutica internazionale* 1997; 15: 2-3.
- 46- Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervøe-Storm PM. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004 Aug;75(8):1114-8.

ANEXOS



Fig.2- Gengigel ® (ácido hialurónico 0,2%) (Sapna 2005)



Fig.3- Matriz de Hyaloss®
(<http://www.metahosp.com> acedido a 1 de Maio de 2011)



Fig.4.a) Gengivite moderada
(Sapna 2005)



Fig.4.b) Aplicação tópica de Gengigel® (Sapna 2005)



Fig.4.c) Aplicação intrasulcular de Gengigel® (Sapna 2005)

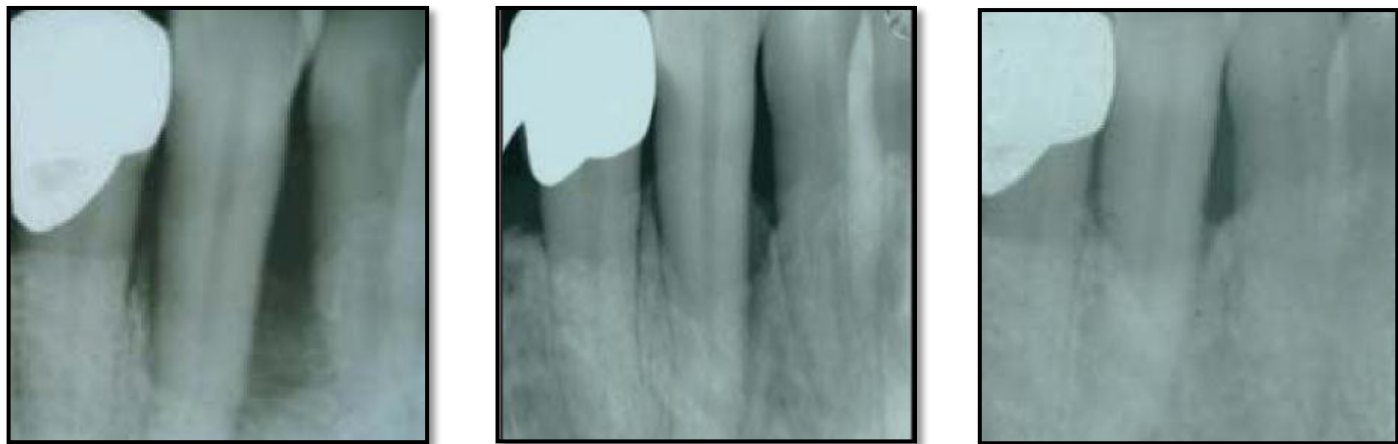


Fig. 5.a), 5.b) e 5.c)- Defeitos ósseos tratados apenas com matriz Hyaloss®. Check-up de raios-x de 6 meses e 18 meses após o tratamento (<http://www.metahosp.com> acessado a 1 de Maio de 2011)



Fig. 6.a) e 6.b)- Defeitos ósseos tratados apenas com matriz Hyaloss® misturada com osso autólogo cortical. Raios-X, 6 meses e 18 meses após o tratamento (<http://www.metahosp.com> acessado a 1 de Maio de 2011)

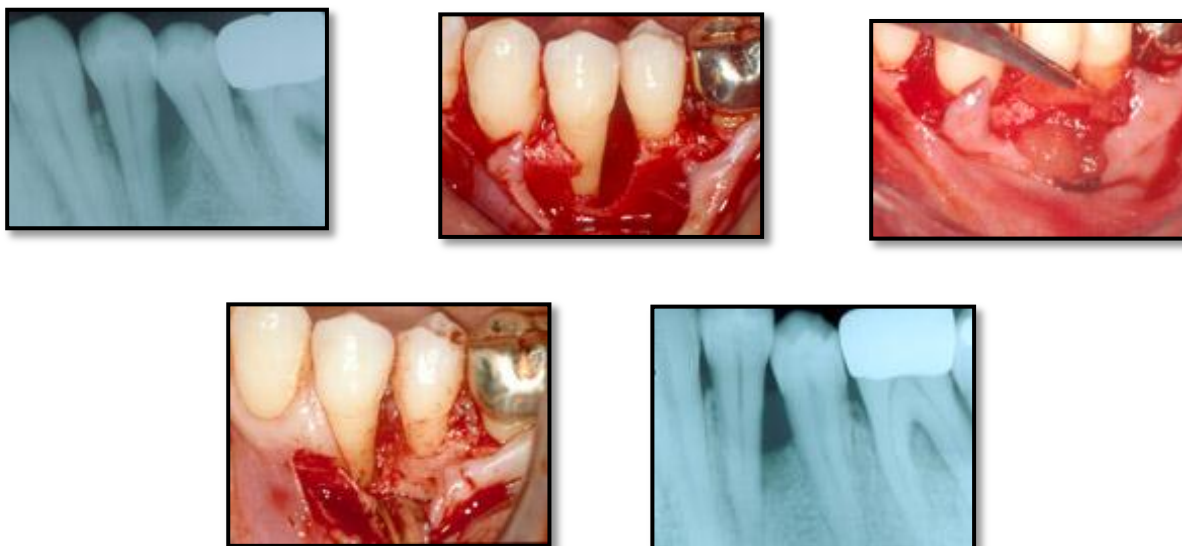


Fig. 7.a) a imagem de raios-X mostra a presença de uma lesão intraóssea; 7.b) fase intra-operatória: o defeito é aparente na área interproximal após destartarização e alisamento radicular; 7.c) posicionamento do osso cortical recuperado misturado com matriz de Hyaloss® e a capa de membrana absorvível; 7.d) verificação cirúrgica após seis meses mostra a notável regeneração óssea; 7.e) análise de raios-x confirma a regeneração óssea (<http://www.metahosp.com> acessado a 1 de Maio de 2011)

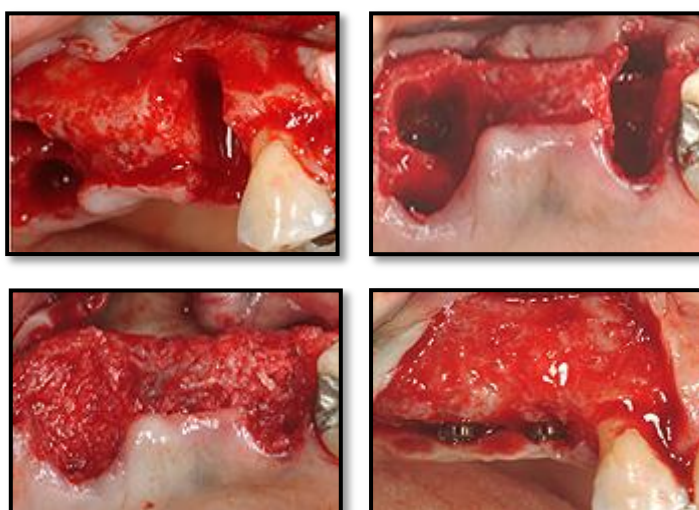


Fig. 8.a), 8.b), 8.c) e 8.d): Defeitos ósseos tratados apenas com matriz de Hyaloss® e o osso autógeno cortical: a colocação do implante 3 meses após o enxerto (<http://www.metahosp.com> acessado a 1 de Maio de 2011)

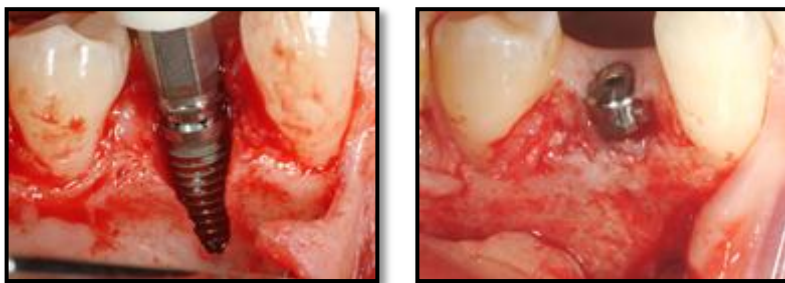


Fig. 9.a) e 9.b) Defeito ósseo tratado apenas com Hyaloss® misturado osso cortical autólogo no momento da colocação do implante e reaberto numa segunda fase 4 meses após enxerto (<http://www.metahosp.com> acedido a 1 de Maio de 2011)



Fig. 10.a), 10.b) e 10.c): Técnica de preservação alveolar usando apenas a matriz de Hyaloss® e osso cortical autógeno. 75 dias após o enxerto, reabrindo mostra a formação de tecido ósseo ideal para a colocação do implantes (<http://www.metahosp.com> acedido a 1 de Maio de 2011)

Fig. 11- Tratamento não cirúrgico de bolsas peri-implantares (Araújo *et al.*, 2009).



Fig. 11.a) Seringas com agulhas de plástico para a inserção do gel de cloro-hexidina (acima) e do gel de ácido hialurônico (abaixo)



Fig. 11.b) Irrigação da bolsa peri-implantar.

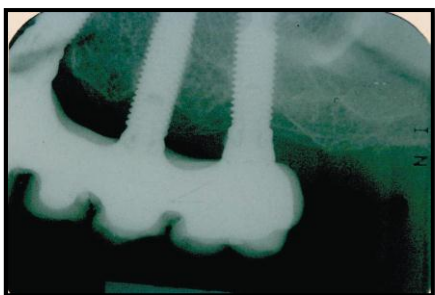


Fig. 11.c) Rx periapical na avaliação inicial. Defeito ósseo vertical de 2 paredes nos implantes #25 e #26.

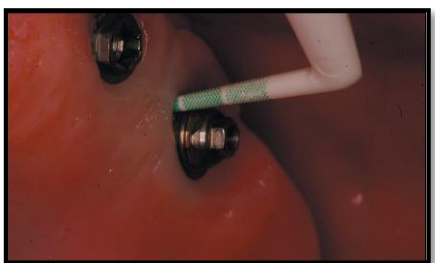


Fig. 11.d) Avaliação inicial dos implantes #25 e #26. Diagnóstico de bolsa peri-implantar de 5mm em mesial do implante #26.

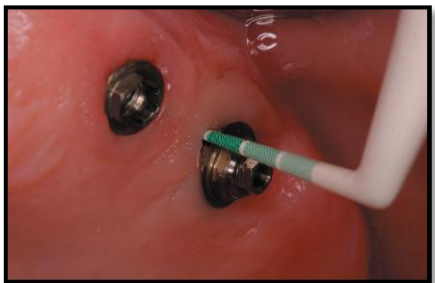


Fig. 11.e) Avaliação do implante #26 passado 1 mês. Redução da bolsa para 3mm.

